

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

PEDRO FELIPE ALMEIDA DE SOUZA

**DOENÇA DO ENXERTO VERSUS HOSPEDEIRO:
FISIOPATOLOGIA E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS**

Trabalho de conclusão de curso,
apresentado no formato de artigo científico
ao UniCEUB como requisito parcial para a
conclusão do curso de Bacharelado em
Biomedicina, sob a orientação da
professora Graziela Silveira Araújo Alves.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus, pois até aqui foi fiel e sempre me deu forças para continuar e prosseguir. Agradeço a minha mãe Eva, meu pai Judicial, pois sem o apoio e o incentivo deles não teria chegado aqui. A eles devo todo esse período de estudo, e para eles dedico minha formação. Aos meus irmãos e irmãs, aos meus sobrinhos e sobrinhas e toda minha família que sempre me apoiaram e acreditaram em mim, amo vocês, obrigado!

A todos os meus amigos e amigas que diretamente ou indiretamente participaram da minha formação, em especial, Luciana Firmino, Gabriel Anésio (irmão), e duas peças raras enviadas por Deus, que foram fundamental para tudo isso se concretizar, Wandemberg Lima e Carlos Dutra, de todo o meu coração o meu eterno agradecimento, amo vocês. Aos não citados, saibam a importância que tiveram e tem em minha vida, muito obrigado a todos pelo apoio e pela força.

Aos professores desta instituição pelo excelente ensino e também pela minha orientadora pelo grande desafio em me orientar nesta revisão. Não poderia ser diferente né Profª Graziela, desde o início onde tudo começou em outra instituição, agora estou aqui com privilégio em terminar essa formação ao seu lado, obrigado pelos ensinamentos, pelos conselhos e pelos puxões de orelhas.

A todos da banca, a todos os presentes neste momento da minha apresentação, muito obrigado por participarem deste momento único na minha vida. Desejo toda sorte de benção, e que Deus possa abençoar grandiosamente a cada um de vocês.

"Ainda que eu falasse as línguas dos homens ou até mesmo dos anjos, mas não capasse de amar o próximo como a mim mesmo, não seria mais do que um instrumento de fazer barulho. Se eu tivesse o dom de falar em nome de Deus, e se soubesse os mistérios deste mundo e se conhecesse tudo acerca de tudo, mas não amasse ao próximo, de que me serviria isso? Há três coisas que não devem permanecer: a fé, esperança e o amor, e destas, a principal é o amor."

1º Corinthians 13.

Ame ao próximo!

Meu eterno agradecimento a vocês, muito obrigado!

Doença do enxerto versus hospedeiro. Fisiopatologia, implicações e fatores preditivos para diminuir sua ocorrência.

PEDRO FELIPE ALMEIDA DE SOUZA¹
GRAZIELA SILVEIRA ARAÚJO ALVES²

RESUMO

A Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro é uma das maiores implicações observadas nos Transplantes de Medula Óssea (TMO) alogênicos, podendo ser crônica ou aguda. A sua fisiopatologia está relacionada com a resposta imunitária do sistema imune ao organismo do hospedeiro, no qual células T do doador reconhecem as células do hospedeiro como estranhas, atacando-as. O aumento da DECH vem sendo estudado por anos, e alguns fatores são determinantes para caracterização da doença e seu estágio. Nessa revisão bibliográfica o autor descreve a fisiopatologia da DECH, bem como, algumas implicações clínicas para o diagnóstico precoce da doença e os preditivos para diminuir sua incidência. **Palavras-chave:** Doença Enxerto Contra Hospedeiro, DECH, *Graft Versus Host Disease*, GVHD, Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas, TCTH, Transplante de Medula Óssea, TMO, Alorreatividade, Autorreatividade.

Graft versus host disease. Pathophysiology, implications and predictive factors to decrease its occurrence.

ABSTRACT

Graft-versus-host disease (GVHD) is one of the major implications seen in allogeneic bone marrow transplantation (BMT), which may be chronic or acute. Its pathophysiology is related to the immune response of the immune system to the host organism, in which donor T cells recognize the host cells as foreign and attacking them. The increase in GVHD has been studied for years, and some factors are determinant for the characterization of the disease and its stage. In this bibliographic review, the author describes the pathophysiology of GVHD, as well as some clinical implications for the early diagnosis of the disease and the predictive ones to reduce its incidence. **Keywords.** Graft Versus Host Disease, GVHD, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT, Bone Marrow Transplantation, BMT, Alorreactivity, Autoreactivity.

¹Graduando do curso de Biomedicina, Faculdade de Ciências e Educação da Saúde, Centro Universitário de Brasília (UniCEUB). pedro.felipe.alm@gmail.com.

²Docente do curso de Biomedicina, Faculdade de Ciências e Educação da Saúde, Centro Universitário de Brasília (UniCEUB). graziela.araujo@ceub.edu.br.

1. INTRODUÇÃO

A Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) é uma síndrome clínica caracterizada por febre, náuseas, vômitos, diarreia e distúrbio hepático. É comumente observada nos Transplantes de Medula Óssea (TMO) alogênicos que pode ser aguda ou crônica, afetando cerca de 50% a 80% dos pacientes transplantados (FUNKE et al., 2016).

O TMO é uma temática científica estudada há décadas e sua utilização aplica-se a tratamentos na medicina para combater doenças autoimunes, hematológicas, congênitas e neoplásicas, restaurando assim a medula óssea defeituosa do paciente. Esse termo, TMO, como foi inicialmente chamado e ainda empregado na prática clínica, já está sendo substituído por Transplante de Células Progenitoras Hematopoéticas (TCPH) ou Transplante de Células Hematopoéticas (TCHT), pois consiste na coleta de células progenitoras hematopoéticas da medula óssea, ou do sangue periférico, ou ainda, do sangue do cordão umbilical (VIZONI et al., 2008).

Segundo INCA (2014), os transplantes de medula óssea são caracterizados como: Singênico - entre irmãos gêmeos univitelinos, sendo o mais seguro por evitar condições de rejeição, contudo, o mais limitado. Alogênico – termo relacionado a um enxerto feito entre indivíduos da mesma espécie, que pode ser: aparentado, entre pessoas da mesma família e irmão; e não relacionado ou não aparentado (não família ou doador do cadastro de doação de medula óssea). Esse é o tipo de transplante mais realizado na prática clínica, e aquele, que comumente, está associado a maior incidência de DECH. Autólogo – no qual as células do enxerto são originadas do próprio paciente. Esse tipo de transplante é restrito a certas condições clínicas e terapêuticas.

O TCHT possibilitou uma nova esperança para muitos pacientes, representando, muitas vezes, a única forma de tratamento possível para casos que não respondiam ao tratamento convencional. Atualmente, vem sido referenciado como uma abordagem curativa para alguns tipos de doenças, contudo, ainda apresenta sua implicação grave que é justamente a ocorrência da DECH, ocasionando um impacto na qualidade de vida (QV), desses pacientes, e de seus familiares, interferindo em aspectos, psicológicos, sociais, biológicos e cognitivos (MARQUES et al., 2018).

O aumento da DECH vem sendo estudada por vários anos, e sendo caracterizados vários fatores de risco pertinentes a sua incidência. Esses fatores foram identificados como: a incompatibilidade entre o receptor e o doador; a formação de anticorpos quando ocorre uma

exposição a antígenos não próprios do doador, chamado aloimunização do doador; diferenciação sexual, receptor do sexo masculino e doador do sexo feminino; regime de condicionamento adotado (imunossupressão pré-transplante); idade mais avançada; doadores compatíveis e não relacionados (INAMOTO; FLOWERS, 2011).

A afinidade imunológica de um indivíduo é desenvolvida por um conjunto de proteínas de superfície celular denominadas de complexo de histocompatibilidade. O Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC), conhecidos como Antígenos Leucocitários Humanos (HLA), juntamente com o Complexo de Histocompatibilidade Secundário (mHC) estão diretamente relacionados à resposta imunológica, certificando a manutenção, remodelamento e a integridade dos tecidos diante à exposição de agentes estranhos. Quando um organismo é exposto a antígenos reconhecidos como não próprios do corpo, ocorre a interação entre as proteínas do sistema HLA das Células Apresentadoras de Antígenos (APCs) ao antígeno estranho. Essa interação permite o reconhecimento dos linfócitos TCD4 ou TCD8, e, consequentemente, a ativação e produção de resposta imunológica por meio de mediadores celulares (NETTINA, 2016).

Diante da complexidade de entender o mecanismo da gênese da Doença do Enxerto contra o Hospedeiro, os objetivos deste estudo foram descrever a fisiopatologia da DECH aguda e crônica e sua correlação com o transplante de células tronco hematopoiéticas, além de relatar as implicações clínicas e fatores preditivos para diminuir sua ocorrência.

2. METODOLOGIA

Para esta pesquisa foram reunidas informações por meio da utilização de revisão bibliográfica em formato narrativo, que não exige um protocolo rígido para sua confecção e a busca das fontes não é pré-determinada e específica.

Mediante esse instrumento de pesquisa, o presente trabalho teve como fonte de dados livros na área de Imunologia Clínica, acesso a artigos de caráter científico publicados e disponibilizados em bases de dados como BVS Brasil, SciELO, MEDLINE, LILACS, PubMed, e revistas universitárias, usando na busca as palavras-chave: Doença enxerto contra hospedeiro; DECH; *Graft Versus Host Disease*; GVHD; Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas; TCTH; Transplante de Medula Óssea; TMO; Alorreatividade; Autorreatividade.

Foram priorizados os artigos publicados ao longo dos últimos dez anos. Entretanto, artigos com data de publicação anterior foram considerados relevantes para a pesquisa e

também foram adotados para a concepção do projeto. Do total de 32 artigos avaliados, foram utilizados para essa pesquisa 25 trabalhos, o critério de exclusão dos 7 artigos não utilizados foram: artigos científicos com mais de 20 anos de publicação.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 DECH e sua Correlação com o TCHT

A DECH tem sido umas das maiores implicações no tratamento de Transplantes de Medula Óssea alogênico. A DECH ou *Graft Versus Host Disease* (GVHD) foi descrita primeiramente em animais com aplasia medular por radiação que receberam transplante de células tronco hematopoiéticas esplênicas geneticamente idênticas. Posteriormente, foi observado nessas cobaias complicações graves com as seguintes manifestações clínicas: astenia, diarreia e lesões cutâneas (SILVA; BOUZAS; FILGUEIRAS, 2005).

O TCHT alogênico é o mais utilizado em pacientes portadores de doenças autoimunes ou refratárias, tendo como principal objetivo enxertar uma medula saudável em um receptor com déficit medular. As células tronco hematopoiéticas (CTH) podem ser obtidas da própria medula óssea através de um procedimento realizado em centro cirúrgico; ou de sangue periférico, para indivíduos que são preparados previamente através de uma medicação que libera as CTH do sítio medular para a periferia vascular; ou do cordão umbilical, em casos que existe este material armazenado (VOLTARELLI et al., 2005).

Em 1965, a DECH foi conhecida em seres humanos, por meio de transfusão de sangue fresco em duas crianças com suspeita de uma síndrome de imunodeficiência congênita. Logo então, foram descritos novos casos em crianças imunodeficientes, pacientes oncológicos, pacientes submetidos ao TCHT, imunocompetentes, crianças que receberam transfusão intra-útero seguida de transfusão ao nascimento (MOREIRA et al., 2015).

Foi formulado por Billingham, em 1966, pré-requisitos para o desenvolvimento da DECH. Sendo assim, primeiro, o enxerto precisa conter células imunologicamente competentes; segundo, o hospedeiro ao qual estará recebendo as células do doador, deve ser incapaz de apresentar resposta imunológica efetiva para destruir as células transplantadas e, por fim, em terceiro, o hospedeiro deve expressar antígenos que não estão no doador. Baseado nestes critérios, a DECH pode ocorrer em qualquer momento em que o tecido contendo células

imunocompetentes (células sanguíneas, medula óssea, órgãos sólidos) seja transferido entre os indivíduos (SILVA; BOUZAS; FILGUEIRAS, 2005).

O receptor ao qual vai receber as células do doador, precisa passar por um regime de condicionamento, que resulta em promover no organismo uma mieloablação, que é uma condição clínica para diminuir a atividade da medula óssea, dessa forma, o paciente será induzido à imunossupressão através de uma quimioterapia ou radioterapia em altas doses para erradicar a doença inicial, esse procedimento é realizado para que toda a medula óssea seja destruída, assim deixando espaço para o transplante da nova medula (FERRI, 2019).

Depois do regime de condicionamento, que tem uma duração de 14 a 21 dias, o organismo estará preparado para receber uma nova medula no período de pancitopenia. Essa medula, ao ser infundida no receptor, começa a se renovar e proliferar, assim, as células leucocitárias aumentam gradativamente no sangue periférico, chegando a atingirem contagens superiores a 1000/mm³. Essa renovação e crescimento dos leucócitos é chamada de enxertia medular ou “pega” da medula, caso isso não ocorra estabeleceu-se o termo de “falha da pega” (HOSPITAL INGLÊS, 2019).

Testes para avaliação da histocompatibilidade e os regimes imunossupressivos foram decisivos para reduzirem o índice da “falha na pega” do enxerto por volta 1970. Sendo assim, transplantes realizados entre doadores portadores de Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) idênticos diminuem a morbidade da DECH, levando ao sucesso do transplante (SILVA; BOUZAS; FILGUEIRAS, 2005).

A DECH é dividida em forma aguda (DECHa) e crônica (DECHc), conforme o tempo e achados clínicos. Esses aspectos clínicos foram definidos pelos Institutos Nacionais de Saúde (NIH), no qual foi publicado um documento em consenso com objetivo de abordar e classificar a DECH. A forma aguda é classificada quando se desenvolve as manifestações clínicas nos 100 primeiros dias após o TCHT alogênico, sendo caracterizado clinicamente pela triagem da pele por ser, normalmente, o primeiro órgão afetado. Também pode envolver manifestações clínicas do trato gastrointestinal, com achados clínicos como hepatite (icterícia), vômitos, anorexia, gastroenterite (dor abdominal) e diarreia (FUNKE et al., 2016).

A DECHa apresenta uma prevalência entre 30% a 60%, conforme o grau de histocompatibilidade entre o seu receptor e doador, o grau de parentesco entre o paciente transplantado, quantidade de células T presentes no enxerto, sexo, idade, gestações prévias do receptor e o condicionamento do regime ao qual o receptor foi submetido. DECHa ocorre, geralmente, entre os primeiros 20 a 40 dias, contudo, a sintomatologia, pode ser desencadeada

em até 100 dias pós-transplante (ALEIXO J. A. G. AMORIM C. L. C. G. 2010). Na tabela 1 encontra-se os grupos de risco para o desenvolvimento da DECHa de acordo com os procedimentos de transplante utilizados.

Tabela 1. Procedimentos associados com um risco elevado de DECHa.

PROCEDIMENTOS	GRUPO DE ALTO RISCO PARA DECHa
TCTH	Pacientes com DECHa sem receber nenhuma profilaxia Pacientes com Idade Avançada Receptores de Enxerto de Doadores Receptores de Transplante de Doadores Alogênicos não Relacionados
Transplante de Órgãos Sólidos (órgão de tecido origem linfoide)	Receptores de Transplantes do Trato Gastrointestinal
Transfusão de Homocomponentes Irrradiados	Fetos e Neonatos Pacientes com Síndrome de Imunodeficiência Pacientes Quimioterápicos Pacientes Imunossuprimidos Receptores que Receberam Doação de Sangue Direcionando Parcialmente para HLA-Homólogo e HLA-Idênticos Doadores.

Fonte: Adaptado de EPSTEIN, FERRARA e DEEG (1991).

Já no caso da DECH crônica ela se caracteriza como uma síndrome multiorgânica semelhante às doenças autoimunes e do colágeno, ocorrendo geralmente nos 100 dias pós-transplante. É de grande relevância essas distinções, pois são importantes para o regime de tratamento e para o prognóstico, que são distintos. Vale ressaltar, que a incidência de recaída tumoral diminui em pacientes oncológicos que fizeram o TCTH, pois haverá o desenvolvimento do conhecido efeito contra a doença (ECD) ou efeito enxerto contra leucemia (ECL), no qual as células da nova medula do doador irão reconhecer as células remanescentes do processo tumoral, levando-as a destruição (PROENÇA et al., 2016; MARMONT, 2004).

3.2 Imunofisiopatologia da DECH

A DECH ocorre devido à ativação dos linfócitos T do doador por antígenos de histocompatibilidade do hospedeiro. Mecanismos imunológicos distintos resultam nas lesões agudas e crônicas do hospedeiro. Ressalta-se que na teoria para a resposta imunológica da DECHa, os linfócitos T são ativados no enxerto, em contrapartida, a DECHc envolve tanto mecanismos alorreativos que resulta na ativação dos linfócitos T que depende da apresentação

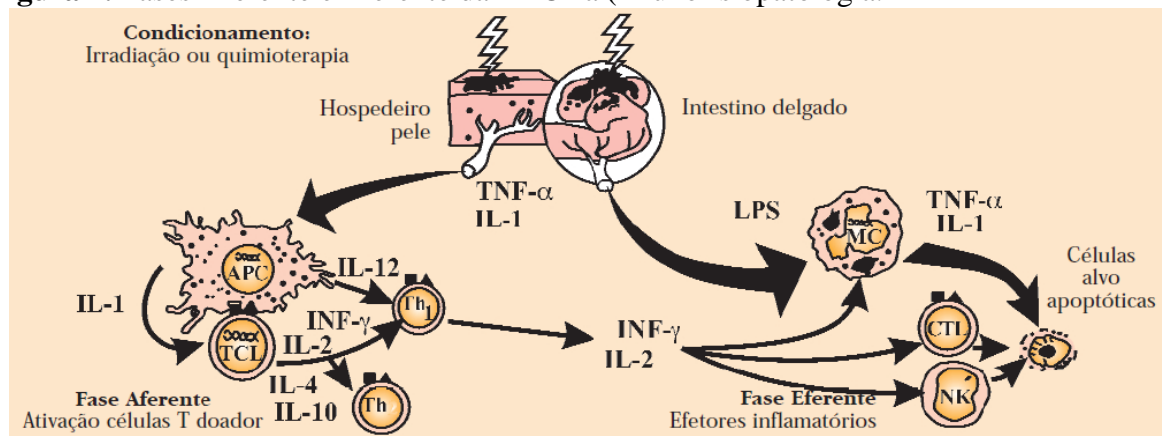
dos aloantígenos por APCs do doador no enxerto ou nas APCs do receptor e como também auto-reativos, capacidade adquirida pelos linfócitos T de não responder ao funcionamento a antígenos próprios, ou inativados ao após ao encontrar esses antígenos (SILVA; BOUZAS; FILGUEIRAS, 2005).

3.3 DECHa

Existem duas fases na DECHa, (Figura 1) elas são chamadas de aferente e a outra de eferente. A fase aferente, envolve as células TCD4+ e TCD8+ do doador, que reagem contra aloantígenos de classe I e II do hospedeiro na superfície das APCs, entretanto, esse mecanismo ainda não é bem elucidado, acredita-se, que ele está ligado ao regime de condicionamento inicial (SILVA; BOUZAS; FILGUEIRAS, 2005).

A resposta imunológica é iniciada antes mesmo do transplante, no momento, do regime de condicionamento, o hospedeiro já começa a desenvolver lesões teciduais. Nessa resposta, o sistema imunológico libera inúmeras citocinas, em especial, as interleucina 1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral (TNF). Através da IL-1 e por sinais coestimuladores, células T produzem outras citocinas pro-inflamatórias, como interleucina-2 (IL-2), interferon gama (IFN- γ) e interleucina 12 (IL-12). A IL-2 favorece a expansão clonal dos linfócitos TCD4+ e CD8+ com posterior diferenciação em células efectoras, e consequente, resposta do enxerto contra o hospedeiro. As células alorreativas T, podem transformar-se em células supressoras Th2 antígeno-específicas sob a total influencia das interleucinas 2 e 10 (IL-2 e IL-10) (SOCIÉ, BLAZAR, 2009; JENQ et al., 2010).

Figura 1. Fases Aferente e Eferente da DECHa (Imunofisiopatologia).



Fonte: SILVA, BOUZAS e FILGUEIRAS, 2005.

A DECH em sua fase eferente não é bem compreendida ainda. Sabe-se que as células T ativadas podem produzir uma quantidade exacerbada de citocinas (IL-2, IL-3, IL-4, IFN- γ , e outras) que atuam como recrutadores responsáveis por ativar as células efectoras, incluindo linfócitos, macrófagos, e células “natural killer” (NK), que atacam tanto os tecidos do doador, como também do hospedeiro. Tecidos epiteliais e mucosos apresentam MHC classe II e, portanto, sofrem interação com o IFN- γ , promovendo recrutamento de células fagocitárias e NK para essa região e facilitando o ataque às mesmas. Nesse contexto, entende-se que as células NK tem sido as principais responsáveis, tanto em modelos experimentais como em humanos, pelo dano epitelial da DECH, sendo, dessa forma, a célula imunológica desencadeante da destruição epitelial (SILVA; BOUZAS; FILGUEIRAS, 2005).

Ressalta-se que a resposta imunológica é ainda potencializada na DECH pela presença da penetração dos lipossacarídeos bacterianos entéricos na circulação após a lesão de tecidos do trato gastrointestinal (VIZONI et al., 2008).

3.3.1 Implicações da DECHa

A DECHa se caracteriza por alguns componentes inflamatórios, como pele, o fígado, o trato gastrointestinal que são os principais órgãos alvo da DECH aguda. Geralmente as manifestações clínicas na pele, aparecem em forma de eritema maculopapular, os níveis de bilirrubina e enzimas hepáticas, demonstram o comprometimento hepático, quanto ao acometimento do trato gastrointestinal, clinicamente é observada pela presença do volume de diarreia e vômitos, e dor abdominal (PROENÇA et al., 2016).

A DECHa geralmente se inicia com uma erupção cutânea dolorosa e pruriginosa, nos primeiros +19 dias após o transplante ou +5-47 dias. Tem sido descrito uma forma hiperaguda da DECHa, que inclui, febre, eritrodermia generalizada e descamação no 5º ao 14º dia após o transplante. O fígado é o principal alvo da DECHa, quando a doença provoca alterações nos exames sanguíneos, como: elevação da bilirrubinas, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina, em níveis semelhantes aos achados em pacientes como icterícia colestática (AZEVEDO, 2010).

A DECHa é classificada de acordo com sua gravidade (graus I, II, III e IV) e tem sido uma grande barreira no sucesso dos TCTH, com grau significativo de mortalidade e morbidade, com uma taxa elevada de 75% em comparação com 20% a 25% daquelas com uma resposta completa, sendo os de grau III e IV aqueles com maiores taxas, conforme demonstrado na tabela 2 (AZEVEDO, 2010).

Tabela 2. Grau de Classificação da DECHa.

Grau/ Estágio	Pele	Fígado	Intestino	Distúrbio Funcional
0 (nenhum)	0	0	0	0
I (leve)	+ a ++	0	0	0
II (Moderado)	+ a +++	+	+	+
III (grave)	++ a +++	++ a +++	++ a +++	++
IV (com risco de vida)	++ a ++++	++ a ++++	++ a ++++	+++

Fonte: AZEVEDO, 2010.

A caracterização da gravidade é feita com bases em achados, clínicos e laboratoriais, que envolve os órgãos comprometidos, resultando em uma classificação geral da DECHa, + a ++ grau I (leve), + a +++ grau II (moderador), ++ a +++ grau III (grave) e ++ a ++++ (com risco de vida) os achados clínicos na pele, fígado e intestino, assim como, distúrbio funcional, segue essas classificações para caracterizar a gravidade (CARDOZO et al., 2012).

Os primeiros sinais clínicos a se apresentarem na DEHCa são: eritema multiforme, conhecido como Síndrome de Stevens-Johnson, é um distúrbio cutâneo, inflamatório, que é caracterizado, por placas avermelhadas na pele, geralmente observadas logo após infecções virais. As palmas das mãos apresentam logo um aspecto de queimadura com prurido (Figura 2).

Figura 2. Eritema Palmar Causada pela DECHa.

Fonte: SILVA, BOUZAS e FILGUEIRAS, 2005.

Exantema maculopapular, também podem ocorrer, sendo caracterizados por pequenas pápulas na pele, envolvendo o tórax, bochechas, pescoço e orelhas (Figura 3). A doença tende a progredir gradativamente, afetando plantas dos pés, os braços, pernas e pescoço, se a mesma não for tratada, pode se espalhar por todo o corpo (SILVA; BOUZAS; FILGUEIRA, 2005).

Figura 3. Eritemato Papulo Violáceas Disseminadas na DECHa.



Fonte: SILVA, BOUZAS, FILGUEIRA, 2005.

3.4 DECHc

A DECHc, é uma reação imunológica do sistema imune, que resulta do enxerto de células imunocompetentes de um doador para um receptor imunocomprometido. Assim ocorre entre 30% a 70% dos pacientes que foram submetidos ao TCTH e é a principal causa de morbimortalidade ao longo prazo. Mesmo sua fisiopatologia ainda não sendo totalmente esclarecida, acredita-se que seja uma doença mediada primeiramente pelas células T, no qual o reconhecimento dos tecidos do paciente é o antígeno, devido à diferença de histocompatibilidade (SOARES, ALENCAR, ANTUNES, 2016).

Na DECHc, geralmente, as células T do doador presente no receptor (hospedeiro) sofrem uma seleção tímica, em que clones auto-reativos são eliminados. Logo então, o timo pós-fetal não vai ser tão eficiente na eliminação das células T reativas do hospedeiro, podendo causar mais comprometimento em diversos fatores, como regime de condicionamento, idade avançada. Na DECHc, algumas células T maduras do receptor escapam da eliminação e alvejam

antígenos de histocompatibilidade, resultando cada vez mais na clonagem de alo e auto-reativos de células-T, assim provocando uma reação contra o enxerto (SOARES et al., 2007).

Pode-se caracterizar a DECHc pelo seu dano epitelial mediado por células mononucleares e fibrose. Linfócitos T citotóxicos CD8+, podem predominar no infiltrado e induzir diretamente dano tecidual, podendo também assim outras células efectoras (células NK, macrófagos e mastócitos) e também as citocinas (TNF- α) mediar a citotoxicidade. Assim moléculas MHC são induzidas através de mediadores solúveis no tecido alvo a estimular a proliferação e produção de colágeno pelos fibroblastos. A fibrose na DECHc é induzida pela degranulação e ativação crônica dos mastócitos. A formação de vários auto-anticorpos, como antinuclear, antiplaquetários, antieritropoiético, antiepitelial e fator reumatoide é resultado da ativação e policlonal de células B (SILVA; BOUZAS; FILGUEIRAS, 2005).

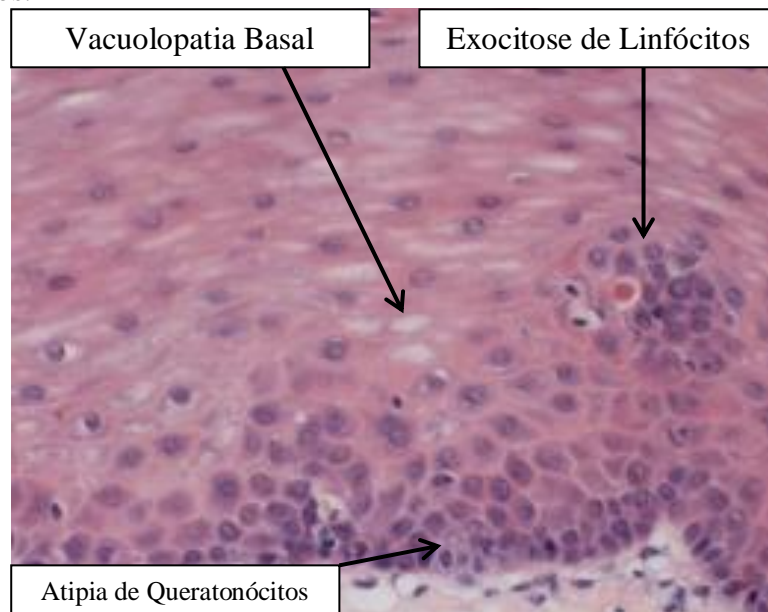
3.4.1 Implicações da DECHc

A DECHc tem como principal característica o seu aparecimento após os 100 dias do transplante e possui histologicamente padrões de fibrose, que ocorrem especificamente no fígado, pele, trato gastrointestinal (TGI) e nos pulmões. Assim, pode ser observado nos pacientes com DECHc certo grau de imunodeficiência e presença de anticorpos auto-reativos, além da fibrose (ALEIXO; AMORIM, 2010).

A DECHc se caracteriza muito com as doenças autoimunes e fibróticas, podendo ser classificada, conforme a extensão acometida, ou limitada, quando se localiza em um único órgão ou tecido, ou extensa ao abranger múltiplos órgãos do paciente. Quando se tem o acometimento da DECHa e DECHc simultaneamente, temos há síndrome *overlap*, que está associado ao alto grau de mortalidade (BLAZAR; MURPHY; ABEDI, 2012).

A DECHc se manifesta em várias formas tegumentares, podendo ser confundidas, com doenças dermatológicas, por esse motivo a importância do profissional conhecer os aspectos clínicos da DECH cutânea crônica. Essas manifestações mais encontradas são: liquenóide, esclerodermóide e vitiligóide, alopecia permanente do couro cabeludo, alterações fônias com distrofia ungueal. Nos achados histológicos, podemos encontrar alterações interface de características típicas de linfócitos, vacuolização basal e necrose das células epidérmicas, conforme visto na figura 4 (CARDOZO et al., 2012).

Figura 4. Epitélio Exibindo Exocitose de Linfócitos, Apoptose, Vacuolopatia Basal e Atipia de Queratonócitos.



Fonte: SILVA, BOUZAS e FILGUEIRAS, 2005.

De acordo com o *National Institutes of Health* (NIH), a DECHc tem algumas manifestações orais que podem ser divididas em: diagnósticas representadas pelas lesões liquenoides e distintivas, representadas por xerostomia, mucocelos, atrofia da mucosa, pseudomembranas e úlceras, assim também como alterações comuns da forma aguda da DECH, importantes auxiliares no diagnóstico dessa condição clínica (SOARES, ALENCAR, ANTUNES, 2016).

Mesmo após a resolução da DECHc as lesões orais podem persistir em outros órgãos, principalmente as úlceras, servindo como porta de entrada para microorganismos presentes na microbiota oral alcançarem a corrente sanguínea, aumentando o risco do paciente ter uma septicemia. Outro grande importante alvo para diagnóstico precoce é das glândulas salivares, pois são importantes para o manejo das complicações decorrentes da diminuição do fluxo salivar, assim também servindo como auxílio para investigação de decorrência da DECHc em outros órgãos. Pois pacientes com DECHc tem o risco aumentando para o desenvolvimento de uma segunda neoplasia, inclusive os carcinomas de células escamosas de mucosa oral. E alterações orais estão presentes frequentemente nos casos de DECHc, considerando-se uma das causas importantes da morbidade e perda de qualidade de vida desses pacientes sobreviventes ao longo prazo (SOARES; ALENCAR; ANTUNES, 2016).

4. Fatores preditivos para diminuir a ocorrência da DECH.

Alguns fatores são determinantes para o aumento da DECH, mas com base nestes fatores podemos associar alguns preditivos para diminuir sua ocorrência, como:

Doador-hospedeiro: A incidência da DECH pode diminuir com doadores aparentados. Quanto mais próximos o grau de parentesco, menor a chance do aumento da DECH, a semelhança entre os antígenos HLA, está associada a diminuição da ocorrência da DECH, a proximidade entre a idade, e a paridade entre o sexo do doador e hospedeiro, tendem a diminuir a frequência da DECH (AZEVEDO, 2010)

Fonte de TCTH: A criopreservação das CT, antes da sua infusão, pode diminuir a incidência da doença o sangue do cordão umbilical pode ser usado no lugar da medula, pois demonstram uma redução da DECH, evitar o uso de Células-Tronco periféricas pode diminuir a ocorrência, pois estudos demonstram que o uso de CTP, podem aumentar a incidência da DECHc (GOKER; HAZNEDAROGLU; CHAO, 2001; BURROUGHS et al., 2017)

Altas doses de quimioterapia e radiação: Estudos tem demonstrados que quimioterapias em altas doses, aumentam os níveis de citocinas no organismo. Assim, aumenta a chance da ocorrência da DECH, devido à capacidade do enxerto de reconhecer e produzir uma resposta imunitária contra antígenos do receptor, regime de Condicionamento tende a aumentar a gravidade e incidência da DECH em relação a quimioterapias separadas, assim, se possível, deve-se optar pela terapia mais eficaz com menos ocorrência da doença, a administração de fármacos quimioterápicos não mieloblative, associados a imunossupressores, seguido de transplante alogênico (minidose de transplantes, ou transplantes não mieloablativo), evita o aumento da tempestade de citocinas responsáveis pelo aumento do dano tecidual (CLARK; CHAKRAVERTY, 2002).

Imunomodulação: A profilaxia com fármacos e imunossupressores é eficaz para o tratamento pós-transplantados e influencia no progresso da DECH, tripla terapia com CSP, MTX e prednisona minimiza a evolução da doença em comparação com CSA e MTX sozinho, mas pode implicar na incidência de complicações (GOKER; HAZNEDAROGLU; CHAO, 2001).

5. Considerações Finais

Está claro que a Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro é uma das maiores implicações no tratamento de Transplantes de Medula Óssea Alogênico. O TCTH alogênico no Brasil e no Mundo vem sendo usado em pacientes portadores de doenças refratárias ou autoimunes com

falência da medula. Células troncas hematopoiéticas são obtidas através da própria medula, sangue periférico ou cordão umbilical, e através de um procedimento cirúrgico são infundadas no receptor para recuperação da medula enxertada.

A DECH é classificada de forma aguda e crônica, conforme achados clínicos e período das manifestações após o transplante, sendo que quanto mais cedo diagnosticada, melhor será a intervenção para o tratamento adequando. Alguns fatores preditivos são importantes para diminuir a ocorrência da DECH, mas muitos aspectos ainda precisam ser melhor elucidados e padronizados a fim de se obter alternativas viáveis de prosseguimento para pacientes que necessitam desse tipo de abordagem terapêutica.

Esse estudo revela a importância dos pesquisadores e multiprofissionais da área da saúde, conhecer a fisiopatologia da DECH, suas características e implicações relacionadas ao Transplante de Medula Óssea e buscar protocolos de intervenções para diminuir sua ocorrência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEIXO J. A. G. AMORIM C. L. C. G. O papel dos mediadores inflamatórios na Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro. **Revista da Academia de Ciência e Tecnologia**. São José do Rio Preto – SP. Dissertação – Curso de Medicina, v. 5, n. 2, fev./2010.

AZEVEDO W. Doença Enxerto Versus Hospedeiro Aguda A-GVHD. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo, v. 32, n. 1, p. 16-21, mai. 2010.

BLAZAR B. R. MURPHY W. J. ABEDI M. Advances in Graft-Versus-Host Disease Biology and Therapy. **Reviews Nature Immunology**. Minnesota, v. 12, n. 6, p. 443-458, mai. 2012.

BURROUGHS L. M. et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Using TreosulfanBased Conditioning for Treatment of Marrow Failure Disorders. **Journal Biology of Blood and Marrow Transplantation**. Seattle, v. 23, n. 10, p.1669-1677, out. 2017.

CARDOSO D. M. et al. Association between human leukocyte antigens and graft-versus-host disease occurrence after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **São Paulo Medical Journal**. São Paulo, v. 130, n. 4, p. 219-224, 2012.

CLARK F. J. CHAKRAVERTY R. Role of Dendritic Cells in Graft-Versus-Host Disease. **Journal Of Hematotherapy & Stem Cell Research**. v. 11, n. 4, p. 601-616. 2002.

EPSTEIN F. H. FERRARA J. L. M. DEEG H. J. **Graft-versus-Host Disease**. The New England Journal of Medicine. Massachusetts, v. 324, n. 10, p. 667-674, 1991.

FERRI F. F. **Oncologia e Hematologia**: Recomendações Atualizadas de Diagnóstico e Tratamento. Ed. 1ª. Editora: Elsevier. Amsterdã. 2019.

FUNKE V. A. M. et al. Acute and Chronic Graft Versus Host Disease After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Revista Associação Médica Brasileira**. São Carlos do Pinhal – SP. v. 62, p. 44-50, 2016.

GOKER, H.; HAZNEDAROGLU, I. C.; CHAO, N. J.. Acute graft-vs-host disease: Pathobiology and management. **JOURNAL EXPERIMENTAL HEMATOLOGY**. DURHAM, v. 29, n. 1, p. 259-277, nov./2001.

HOSPITAL INGLES. **Transplante de Medula Óssea Enxertia (ou “pega”) da medula óssea e suporte transfusional**. Disponível em: <http://www.hospitalingles.com.br/transplante-medula-ossea/enxertia-ou-pega-da-medula-ossea-e-suporte-transfusional>. Acesso em: 22 jun. 2019.

INAMOTO Y. FLOWERS M. E. D. Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease. **Journals Current Opinion in Hematology**. Within, v. 18, n. 6, p. 414-420, nov. 2011.

INCA – Instituto Nacional do Câncer. **Modulação da Atividade Antitumoral de Linfócitos TCD8 e Células NK por Células-Tronco Mesenquimais**. Dissertação (Mestrado em Oncologia). Publicado em: 2014. Disponível em: https://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/Modulacao_da_atividade_antitumoral_de_linfocitos_T_CD8_e_celulas_NK_%20por_celulas_tronco_mesenquimais_Dutra_Tatian_a_Pereira_Pena.pdf. Acessado em: 22/06/2019.

JENQ R. R. MARCEL R. M. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Individualized Stem Cell and Immune Therapy of Cancer. **Nature Reviews Cancer**. Reino Unido, v. 10, n. 3, p. 213-221, mar. 2010.

MARMONT A. M. Coincidental autoimmune disease in patients transplanted for conventional indications. **Journals Best Practice & Research Clinical Haematology**. New York, v. 17, n. 2, p. 223-232, jun. 2004.

MARQUES A. C. B. et al. Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas e Qualidade de Vida Durante o Primeiro Ano de Tratamento. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**. Ribeirão Preto – SP, v. 26, p. 1-10, ago. 2018.

MOREIRA M. C. R. et al. Diretrizes para o Diagnóstico, Profilaxia e Tratamento de Doença do Enxerto Contra Hospedeiro Aguda. **Diretrizes da Sociedade de Transplante de Medula Óssea**. São Paulo, 2015.

NETTINA S. M. **Manual de Prática de enfermagem**. Ed. 3ª. Editora: Guanabara Koogan. São Paulo, 2016.

PROENÇA S. F. F. S. et al. Qualidade de Vida de Pacientes Pós-Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas com Doença do Enxerto-Hospedeiro. **Revista da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo – USP**. São Paulo, v. 50, n. 6, p. 953-960, 2016.

SILVA M. M. BOUZAS L. F. S. FILGUEIRAS A. L. Manifestações Tegumentares da Doença Enxerto Contra Hospedeiro em Pacientes Transplantados de Medula Óssea. **Anais Brasileiro de Dermatologia**. Rio de Janeiro, v. 80, n. 1, p. 69-80, jan./fev., 2005.

SOARES A. C. ALENCAR F. S. L. ANTUNES H. S. Manifestações orais da doença do enxerto contra o hospedeiro crônica: revisão sistemática de literatura. **Revista Brasileira de Odontologia**. Rio de Janeiro, v. 73, n. 2, p. 157-164, abr./jun., 2016.

SOARES D. S. et al. Doença Enxerto Contra Hospedeiro: Relato de Caso. **Revista Disciplinarum Scientia**. Santa Maria – RS, v. 8, n. 1, p. 91-113, 2007.

SOCIÉ G. BLAZAR B. R. Acute Graft-Versus-Host Disease: From the Bench to the Bedside. **Journal Blood**. Washington, v. 114, n. 20, p. 4327-4336, 2009.

VIZONI S. L. et al. Papel das Citocinas na Imunopatogênese da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São José do Rio Preto – SP, v. 30, n. 2, p. 142-152, mar./abr., 2008.

VOLTARELLI J. C. et al. Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas em Doenças Reumáticas: Parte 1: Experiência Internacional. **Revista Brasileira de Reumatologia**. São Paulo, v. 45, n. 4, p.229-241, jul./ago. 2005.